

AFFECTARE OCRONOTICĂ A VALVEI AORTICE. Caz clinic

Snejana Vetrilă¹ – dr. în șt. med., conf. univ., Lucia Mazur-Nicorici¹ – dr. șt. med., conf. univ.,
Minodora Mazur¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Aureliu Batrânac² – dr. în șt. med., conf. cercet., Ana Știrbul³ – cardiolog,

¹USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Medpark,

³IMSP Institutul de Cardiologie

mazurnlucia@yahoo.com

Rezumat

Ocronoza reprezintă afectarea țesutului conjunctiv în cadrul bolii genetice cu transmitere autosomal recesivă numită alcaptonuria, ce cauzează tulburări ale metabolismului acidului homogentisic (AHG), manifestată prin pigmentare, calcificare și inflamație a țesutului conjunctiv. Acumularea AHG afectează structurile cardiace, în special aorta, arterele coronariene și valvele cardiace. Examinările morfopatologice ale valvei aortice și aortei ascendente au depistat la acești pacienți depuneri intracelulare și extracelulare de pigment ocronotic. Depunerile extracelulare reprezintă celule degenerative ce înlocuiesc structurile valvulare. Câteva studii au raportat cazuri de afectare ocronotică cardiacă severă. Ne-am propus să descriem cazul unei femei de 58 ani, care, fiind spitalizată cu simptomatologie cardio-vasculară a fost diagnosticată cu ocronoză și manifestări multiple ale bolii, pe când boala s-a manifestat din copilărie. În discuții am relatat despre istoricul bolii și managementul ocronozei. În cazul prezentat stenoza aortică a fost rezolvată cu succes prin intervenție pe cord.

Cuvinte-cheie: alcaptonurie, ocronoză, stenoza aortică, acid homogentisic

Summary. Ochronotic Involvement of the Aortic Valves. Case report

Ochronosis is involvement of connective tissue by genetic autosomal recessive metabolic disorder, causes an excess of homogentisic acid (HGA) that results in adverse pigmentation, calcification, and inflammation of cartilaginous and other tissues. HGA, also involves cardiac structures, especially the aorta, coronary arteries and cardiac valves. Morphopathological examination of the aortic valve and ascending aorta were discovered with intracellular and extracellular storage of ochronotic pigment. Extracellular deposits represent replacement of valvular structures with degenerative cells. A few studies have reported cases of severe cardiac impairment. Heart involvement is less frequently reported than are other manifestations. Ochronosis can cause valvular heart disease. We report the case of 58 years old woman who, having been hospitalized with cardiovascular symptoms was diagnosed with ochronosis with multiple manifestations of the disease, while the disease was manifested from childhood. We discuss the history and management of alcaptonuric ochronosis. In presented case aortic stenosis was solved with success by surgical aortic valve replacement.

Key words: alcaptonuria, ochronosis, aortic valves stenosis, homogentisic acid

Резюме. Охронотическое повреждение аортального клапана: Клинический случай

Охроноз является повреждением соединительной ткани в аутосомно-рецессивном генетическом заболевании под названием Алкаптонурия, которое вызывает метаболические нарушения гомогентизированной кислоты (AHG), проявляющееся пигментацией, воспалением и кальцификацией соединительной ткани. Накопление AHG влияет на сердечные структуры, особенно аорты, коронарных артерий и клапанов сердца. В ходе морфологического исследования у этих пациентов были обнаружены внутриклеточные и внеклеточные отложения охронотического пигмента. Внеклеточные отложения представляют собой дегенеративные клетки, которые замещают клапанные структуры. В нескольких исследованиях были выявлены случаи серьезного охронотического повреждения сердца. Нашей целью было описать клинический случай женщины 58 лет, госпитализированной с множественными проявлениями охроноза, которые проявлялись еще в детском возрасте. В ходе обсуждений мы представили историю болезни и ведение больных с охронозом. В данном клиническом случае аортальный стеноз был успешно разрешен путем хирургического вмешательства.

Ключевые слова: алкаптонурия, охроноз, аортальный стеноз, гомогентизированная кислота

Ocronoza reprezintă afectarea țesutului conjunctiv în cadrul bolii genetice cu transmitere autosomal recesivă numită alcaptonuria. Fiind determinată de mutația genei homogentisate 1.2-dioxygenasea cromozomului 3q. Alcaptonuria este cauza tulburării metabolismului acidului homogentisic (AHG), în special de gradarea acestuia în procesul de catabolism alfenilalaninei și tirozinei [1]. Astfel, AHG se

acumulează în țesutul conjunctiv, unde este polimerizat într-un pigment albastru-negriu. Depunerile de pigment sunt localizate preferențial în piele, oase, cartilajul articular, membranele sinoviale, plămâni, valvele cardiace, ochi și rinichi. Acumularea AHG în cele din urmă provoacă degenerarea severă a țesuturilor afectate [2].

Manifestările clinice ale alcaptonuriei includ

afectarea urechilor, ochilor și pielii precum complicații de afectare a sistemului urogenital și cardiovascular. Acumularea AHG afectează structurile cardiace, în special aorta, arterele coronariene și valvele cardiace. Examinările morfopatologice ale valvei aortice și aortei ascendente au determinat la acești pacienți depuneri intracelulare și extracelulare de pigment ocroneotic [1]. Depunerile extracelulare reprezintă celule degenerative ce înlocuiesc structurile valvulare. Câteva studii au raportat cazuri de afectare ocroneotică cardiacă severă. Ne-am propus să descriem cazul unei femei, care, fiind spitalizată cu simptomatologie cardiovasculară a fost diagnosticată cu ocronoză și manifestări multiple ale bolii.

Pacienta de 58 ani, a fost spitalizată în Institutul de Cardiologie cu acuze la dureri retrosternale de tip anginos, dispnee inspiratorie la efort minim, palpații cardiace, fatigabilitate, vertije. Concomitent pacienta a menționat prezența durerilor articulare în genunchi și coloana vertebrală, din motivul căreia este nevoită să se deplaseze cu ajutorul cârjei. Din anamnezic am decelat, că pacienta suferă de diabet zaharat tip 2 timp de 5 ani. De asemenea a suportat artroplastie totală de șold bilateral la vârsta de 51 și respectiv 54 ani. Examenul obiectiv a constatat starea generală de gravitate medie, normostenică, supraponderală. Tegumentele roz-pale, odată ce pavilioanele urechilor aveau o nuanță cenușie (fig.1), puncte cenușii pe sclere, edeme periferice absente. La auscultația cordului a fost depistat un suflu sistolic aspru în zona aortică, cu iradiere spre carotid, care a sugerat prezența valvulopatiei și a direcționat vectorul cercetării în precizarea gradului acesteia. Din partea sistemului respirator, digestiv și urogenital fără devieri semnificative. Examenul aparatului osteoarticular a constatat prezența cracmentului articular, dureri și limitarea mișcărilor în genunchi și coloana vertebrală.

Rezultate paraclinice

ECG: ritm sinusual cu FCC 76 b/min, AEC- deviată spre stânga. Semne de hipertrofie a miocardului VS.

Lipidograma - Colesterol total – 4.2 mmol/l, Tg - 1.6 mmol/l, HDL col- 1.1 mmol/l, LDL col - 2.5 mmol/l

ECocG Doppler color: Stenoză aortică critică. Regurgitare aortică de gr III. Regurgitare mitrală gr. II, tricuspida gr. II. Dilatarea moderată a AS, VD, AD. Hipertrofia moderată a mușchiului VS. Afectarea relaxării miocardului VS. Hipertensiune pulmonară moderată.

Coronarografia: Leziuni stenozante biconariene.

Radiografia cutiei toracice: Plămâni transpa-

renți, diafragma clar. Cord - configurație aortală. Ao-alungită, sclerozarea butonului Ao.

Radiografia bazinului: Osteoporoza oaselor bazinului. Stare după endoprotezarea articulațiilor coxo-femorale.

Radiografia coloanei vertebrale lombare: Osteoporoză exprimată difuză a vertebrelor lombare, diminuarea evidentă a înălțimii discurilor, sclerozarea, osificarea discurilor intervertebrale.

Radiografia articulațiilor genunchilor: Gonartroză bilaterală st. III, mai pronunțată pe stânga. Genu varum exprimat.

Examen ultrasonografic al organelor interne: Ficatul moderat mărit. Schimbări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului. Semne de colecistită cronică acalculoasă. Nefroscleroză pe stânga. Deformarea SCB a rinichiului drept, semne de fibroză pe dreapta. Incluziuni hiperecogene pe dreapta. Nefrolitiază pe stânga.

Diagnosticul clinic: Cardiopatie valvulară degenerativă pe fondal de ocronoză. Stenoză aortică severă. Regurgitare aortică gr II, mitrală gr II, tricuspida gr II. HTP moderată. CPI. Leziuni aterosclerotice biconariene. Angină pectorală de efort CF III. Hipertensiune arterială gr III, risc adițional foarte înalt. IC (NYHA) III, stadiul C.

Osteoartroză secundară. Stare după artroplastie totală de șold bilaterală (2010, 2012). Gonartroză bilaterală st. Ro III. IFA III.

A fost recomandat tratament chirurgical al valvulopatiei. În scurt timp s-a efectuat protezarea valvei aortice și greafă mamară pe a. coronară anterioară descendentă.

Discuții: Termenul alcaptonuria pentru prima dată a fost utilizat în descrierea sindromului de urină colorată în negru în anul 1859. Datele literaturii plasează alkaptonuria în categoria bolilor rare, cu o prevalență cuprinsă între 1: 250.000 -1 milion de populație. În literatură este descrisă triada clinică clasică a bolii, care include: aciduria homogentizică manifestată de la naștere, depozitarea polimerilor AHG oxidat în țesutul conjunctiv, manifestată la vârsta de 20-30 ani prin pigmentarea pielii, sclerei și cartilajului și artropatia ocroneotică, care se instalează de obicei în decada a 4-a a vieții. O afectare mai rară a alcaptonuriei este ocronoza cardiovasculară.

Cazul pacientei a prezentat interes prin faptul, că boala a fost depistată la o etapă tardivă, pe când manifestările clinice au fost evidente din copilărie. Urina colorată în negru a constituit prima semnalare a patologiei, care nu a atras atenția medicilor. La următoarea etapă s-a trecut cu vederea asupra nuanței cenușii a tegumentelor urechilor și sclerelor. Ulterior, fiind diagnosticată cu osteoartroză avansată la vârsta

medie (51 ani) a fost operată pe ambele șolduri, fără a fi suspectată o cauză secundară a bolii. Boala însă s-a manifestat agresiv cu implicarea în procesul patologic al sistemului cardiovascular, fapt care a dictat necesitatea intervenției chirurgicale pe cord.

De notat, că la etapa modernă nu există un tratament eficient al alcaptonuriei. Recomandările actuale includ consilierea genetică, managementul durerii și fizioterapia. S-a raportat despre beneficiul dietei sărace în phenilalanină și tyrosină. Câteva studii, au

sugerat că administrarea de vitamină C reduce oxidarea AHG, astfel se previne depozitarea pigmentului ochronotic. În literatură se relatează despre efectul nitisinonei, însă rezultate clinice la distanță și siguranța acestui remediu medicamentos nu au fost demonstrate [4].

În concluzie, cazul prezentat demonstrează, că examinarea pacienților trebuie să fie holistică, iar în apariția bolilor degenerative precoce este necesar de exclus bolile genetice.



Fig. 1. Pigmentare ochronotică a pavilionului urechii

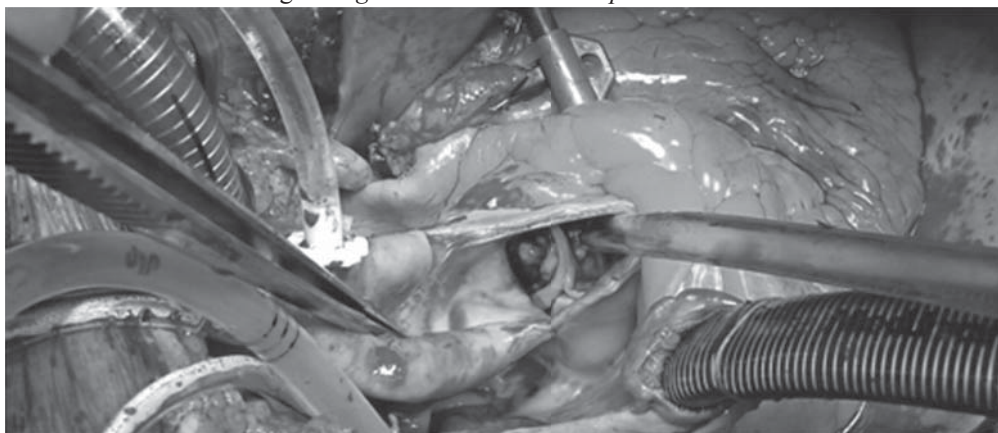


Fig. 2. Imagine intraoperatorie: cuspele aortice de nuanță albăstru-cenușiu



Fig. 3. Cuspele aortice excizate: nuanța cenușie se intensifică la interacțiunea cu aerul

Bibliografie

1. Atalay A, MD, Gocen U. et all., *Ochronotic Involvement of the Aortic and Mitral Valves in a 72-Year-Old Man*, Tex Heart Inst J, 2015, 42(1), p. 84–86.
2. Groseanu L, Marinescu R. et all., *A late and difficult diagnosis of ochronosis*, J Med Life, 2010, 3(4), p. 437–443.
3. Introne W, Perry M, et all., *A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria*. Mol Genet Metab, 2011, p. 103-307.
4. Siavashi B., Zehtab M. et all., *Ochronosis of hip joint; a case report*, Cases Journal 2009, 2:9337.